



Facultad de Enfermería, Universidad de Cantabria

# LA MICROBIOTA INTESTINAL, UN UNIVERSO DE BENEFICIOS

THE GUT MICROBIOTA, A UNIVERSE OF BENEFITS

OSLE FERNANDEZ, CLAUDIA  
30-5-2021

#### AVISO DE RESPONSABILIDAD UC:

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

## ÍNDICE

RESUMEN: .....	3
ABSTRACT: .....	3
INTRODUCCIÓN: .....	3
CAPÍTULO 1: BIOGEOFRAFÍA Y COMPOSICIÓN .....	7
¿DÓNDE PODEMOS ENCONTRAR MICROBIOTA EN EL ORGANISMO? .....	7
¿DE QUÉ SE COMPONE LA MICROBIOTA? .....	9
BIOGEOGRAFÍA DE LA FLORA INTESTINAL .....	9
CAPÍTULO 2: FACTORES QUE DETERMINAN Y MODIFICAN LA MICROBIOTA .....	11
FACTORES MODIFICADORES .....	11
DIETA .....	11
ANTIBIÓTICOS .....	14
PREBIÓTICOS/PROBIÓTICOS .....	15
CAPÍTULO 3: CAMBIOS EN LA MICROBIOTA A LO LARGO DE LA VIDA .....	17
EMBARAZO Y CANAL DE PARTO .....	17
PRIMERA INFANCIA .....	18
INFANCIA TARDÍA .....	19
EDAD ADULTA .....	20
VEJEZ .....	21
CAPÍTULO 4. MICROBIOTA, SALUD Y ENFERMEDAD .....	23
MICROBIOTA COMO DETERMINANTE DE LA SALUD .....	23
ROL DE LA MICROBIOTA EN DIVERSAS ENFERMEDADES .....	24
ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO .....	24
ASMA Y ALERGIAS .....	26
CÁNCER .....	26
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL .....	27
ENFERMEDADES CRÓNICAS DEL HÍGADO .....	28
OBESIDAD .....	28
CONCLUSIONES: .....	29

## RESUMEN:

La microbiota intestinal está compuesta por diversas especies de microbios que habitan en el intestino. Su estudio ha cobrado más importancia durante los últimos años. Se ha demostrado que sus diversas funciones (inmunológicas, metabólicas, estructurales y neurológicas) influyen positivamente en la salud, tanto física como psicológica.

La composición de esta puede variar al interactuar con distintos factores, como la dieta, los tratamientos antibióticos o los suplementos probióticos. Como todo componente biológico, envejece, por lo que su estructura va cambiando a lo largo de los años. En las etapas de la infancia, la microbiota cambia hasta estabilizarse y cobrar su forma definitiva.

Cuando su composición es la adecuada y cada especie está en su justa proporción, la microbiota interactúa de forma correcta con el organismo y viven en simbiosis. Por el contrario, cuando este equilibrio se altera, se produce la disbiosis de la microbiota intestinal, la cual puede propiciar la aparición de enfermedades. Dentro de estas enfermedades, encontramos las metabólicas, neurológicas, intestinales, alérgicas o hepáticas.

Como se expone en este trabajo, la microbiota intestinal influye en el buen funcionamiento del organismo. Para entender esto en profundidad es necesario seguir invirtiendo en investigación, además de facilitar esta información a la población.

Palabras clave: Microbiota, probiótico, simbiosis, disbiosis.

## ABSTRACT:

The gut microbiota is composed by different types of microorganisms that live inside the gut. Its study has acquired a higher profile the last few years. It has been proved that all the functions of the microbiota (immunological, metabolic, structural, and neurological) have an impact on both physical and mental health.

The composition of this may differ when interacting with different factors, such as diet, antibiotic treatments, or probiotic supplementation. Just like any other biological component, it ages, therefore its structure changes over the years. At infancy stage the microbiota changes until it gets stable and takes its final composition.

When this composition is correct and all the components are in balance, the microbiota interacts correctly with the organism and they will live in symbiosis. However, when this balance is disturbed, gut microbiota's dysbiosis appears, and the occurrence of diseases may develop. For example, across metabolic, neurological, intestinal, allergic, or hepatic disease.

As it is shown in this project, the gut microbiota influences the proper running of the organism. To understand this deeply it is necessary keep investing in research besides making easier the access to this information.

Key words: Microbiota, probiotic, symbiosis, dysbiosis.

## INTRODUCCIÓN:

Para entender la importancia de la microbiota intestinal es preciso comenzar por el principio. Así que vamos a hacer un breve recorrido a lo largo de la historia destacando aquellos avances que marcaron un antes y un después en el estudio de esta curiosa asociación de microbios.

Uno de los primeros registros del estudio del tracto intestinal se remonta a principios del siglo XIX. En el año 1833, William Beaumont publica una monografía de más de 200 páginas en la que recopila todos sus estudios hasta esta fecha (1). Sus indagaciones comienzan a tener más peso cuando ejerce de cirujano y médico militar en el ejército de los Estados Unidos. Durante esta

experiencia se cruzó con un hombre que presentaba una herida en el intestino del tamaño de la palma de la mano de un hombre. Al ver la gravedad de la situación, comenzó a tratarle y le realizó un seguimiento de casi 3 años, aprovechando esta oportunidad para estudiar el funcionamiento de este órgano (2). Tras la operación, dejó una fístula en el intestino, una ventana entre el interior y el exterior del cuerpo. Por ella recogía muestras de secreciones para estudiarlas en el laboratorio, y observaba y anotaba las interacciones de diferentes alimentos en la digestión. Es innegable que realizó un trabajo novedoso para mediados del siglo XIX. Además, relacionó la digestión con la enfermedad y con distintos estados de ánimo.

Casi coetáneamente, el biólogo teórico, médico y fisiólogo francés Claude Bernard descubría el proceso de emulsificación y saponificación de las grasas en el páncreas, y sustentó a través de varios experimentos que la digestión no se realizaba en el estómago, sino en el intestino (3).

Años después, en Alemania, entre el 1884 y el 1886 Pavlov llevó a cabo “the pavlov pouch”. Este experimento consistió en la creación de diversos “bolsillos” a lo largo del tracto intestinal de un perro. Estos bolsillos los confeccionó quirúrgicamente desde las glándulas salivales hasta el estómago, y de ellos podía recoger y analizar distintas secreciones. Así comenzó a estudiar el proceso de la digestión en estos animales (4). En 1904 recibió un nobel por este trabajo, entre muchos otros (5).

Volviendo a París, el Dr. Ilya Metchnikov, un científico ucraniano galardonado con el Premio Nobel en 1900 y profesor del Instituto Pasteur de París estudiaba las llamadas bacterias ácido-lácticas (6). Descubrió que brindaban beneficios a la salud y, de alguna forma eran capaces de promover la longevidad. Sugería que el envejecimiento podría ser ralentizado modificando la flora intestinal y reemplazando los microorganismos proteolíticos. “Our aging is a disease that must be treated like any other disease” (6). Además, a inicios del siglo XX comenzó a utilizar probióticos para tratar síntomas depresivos. Fue uno de los primeros científicos que relacionó el estado emocional con procesos como la digestión.

En los años 80, gracias a la tecnología de imagen, se pudo confirmar la bidireccionalidad del eje intestino-cerebro, es decir, el vínculo de este órgano con las emociones (7).

A partir de entonces, un nuevo factor comienza a ser considerado clave en el estudio del intestino, la microbiota intestinal. La microbiota o microbioma es el término colectivo destinado al conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en distintas localizaciones de los organismos de los seres vivos pluricelulares. En el cuerpo humano, estas distintas localizaciones van desde la piel, los pulmones, la boca o los ojos, hasta el intestino, que es en la que nos centraremos. El buen funcionamiento de nuestro cuerpo es el resultado de la gran cantidad de interacciones entre el propio organismo y los distintos huéspedes que este alberga.

La microbiota intestinal comenzó a cobrar más relevancia hace aproximadamente dos décadas (8). Hoy ha llegado a ser considerada como un “órgano” por algunos autores, metabólicamente flexible para adaptarse y renovarse, e imprescindible para un funcionamiento correcto del resto de sistemas. Además, la media del peso de este conjunto de microorganismos es de 1,5 Kg., similar al peso del hígado, por ejemplo (9). Considerar verdadera esta afirmación es algo que conlleva controversia.

En cuanto a sus funciones, se enmarcan en los ámbitos inmunológico, metabólico, estructural y neurológico (10).

Función inmunológica: La colonización de la flora intestinal en la etapa neonatal es vital para el desarrollo del sistema inmunitario. Se ha demostrado que la cantidad de Inmunoglobulina A en heces se ve aumentada después de haber pasado por un tratamiento prebiótico. Por el contrario, en procesos intestinales inflamatorios, en los que la microbiota se ve alterada, este factor disminuye (11).

En el tracto gastrointestinal, las bacterias comensales, beneficiosas para nuestro organismo, compiten por los sitios de adhesión, previniendo así la entrada de microorganismos patógenos al interior de las células intestinales (12).

Función metabólica: La microbiota intestinal juega un papel clave en el metabolismo del huésped. La flora intestinal regula procesos metabólicos como el metabolismo de la glucosa o el metabolismo de los lípidos. Para que estos microorganismos proliferen se necesita energía metabólica. Esta energía se obtiene del metabolismo de los lípidos, que incluye la degradación de moléculas como los ácidos grasos, el colesterol o los triglicéridos, y del proceso de fermentación de los carbohidratos. Obteniendo combustible de la dieta, se lleva a cabo la producción de vitaminas (ácido fólico, B12, vitamina K...) y la absorción de iones como magnesio, calcio o hierro (13).

Función estructural: Esta función se resume en la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal. Para poder realizar la fermentación de los carbohidratos, la microbiota reduce la permeabilidad intestinal y forma una barrera de mucosa como mecanismo de defensa (12).

Función neurológica: El estudio del eje cerebro-intestino-microbiota muestra la red de comunicación entre estos órganos. El reconocimiento de la microbiota como modulador de la salud mental ha incrementado en los últimos años (14). Por eso, recientemente, la atención se ha centrado en entender esta relación para prevenir trastornos como la ansiedad o la depresión, e incluso para tratarlos. El mantenimiento de la diversidad de microorganismos que forman la microbiota intestinal es imprescindible para un buen estado de salud mental, así como el mantenimiento de estructuras y funciones cerebrales (14).

Estas bacterias son un fuerte determinante de la salud, tanto física como psicológica, y de la enfermedad. Además, cuando la microbiota intestinal se altera puede contribuir a la aparición de ciertos procesos patológicos. Estudios en animales “germ-free”, exponen que el cerebro se ve afectado en aquellos organismos en ausencia de microbiota (7).

El estudio de estos microorganismos es algo complicado por su exclusividad. Cada organismo porta una microbiota intestinal única que, además, evoluciona con el pasar de los años.

El conjunto de bacterias que la forman alcanza el número de 10 elevado a 14, aproximadamente 10 bacterias por cada célula humana, y su microbioma, es decir, su contenido genómico, es sobre 100 veces más que el genoma humano (15).

Como acabo de describir, el microbioma es el conjunto del material genómico de estas bacterias, las cuales, junto con el propio organismo hospedero, forman un holobionte. Los holobiontes son entidades formadas por la asociación de diferentes especies que dan lugar a unidades ecológicas. Este término fue introducido por Lynn Margulis en “Symbiogenesis and the New Field of Endocytobiology” (16).

La relación agente-huésped es un ejemplo de mutualismo. Ambos componentes obtienen beneficio del otro. Se asocian íntimamente para beneficiarse (mutuamente) en su desarrollo vital y convivir en armonía. Interaccionan biológicamente y crean una relación estrecha y persistente. A este fenómeno se le denomina simbiosis, y ambas partes involucradas se definen como simbiosiontes. La unidad que crean estos simbiosiontes es lo que reconocemos como holobionte.

Cuando este ecosistema tan particular se altera, hablamos de disbiosis. La disbiosis es causada por el trastorno en la balanza entre el microbioma y el huésped. Es decir, se altera el equilibrio microbiano natural, ya sea por cambios cuantitativos, cambios en su distribución o en su funcionamiento. En presencia de este desequilibrio, aparecen síntomas gastrointestinales como

diarrea, dolor abdominal o hinchazón. Además, la disbiosis intestinal está directamente relacionada con enfermedades abdominales como el síndrome del intestino irritable (17).

Para la realización de este trabajo he buscado información en distintas bases de datos, como Google académico, Pubmed o Dialnet. Como palabras de búsqueda, comencé usando simplemente la palabra “microbiota”, y después introducía más sustantivos en función de lo que me interesara buscar. Por ejemplo, para buscar la relación entre la microbiota y la dieta, escribía “microbiota and diet”, introduciendo un operador booleano en medio para vincular ambos conceptos.

El trabajo tiene como fin alcanzar los siguientes objetivos:

#### Objetivo principal

- Describir la importancia del buen mantenimiento de la microbiota intestinal.

#### Objetivos secundarios

- Destacar los factores que pueden influir en este mantenimiento.
- Indicar las consecuencias del mal mantenimiento de la microbiota.
- Exponer brevemente los cambios naturales de la microbiota.

En este trabajo hablaremos de la microbiota en diversos aspectos. Comenzaremos por describir su estructura y composición en el capítulo 1; el capítulo 2 resumirá algunos de los factores modificadores de la composición de esta; en el anteúltimo capítulo, el 3, hablaremos de las enfermedades que han sido vinculadas con cambios en la microbiota intestinal; Y por último, en el capítulo 4 realizaremos un recorrido de la microbiota a lo largo de la vida, y podremos observar los distintos cambios que desarrolla a lo largo de los años.

CAPÍTULO 1: BIOGEOFRAFÍA Y COMPOSICIÓN

¿DÓNDE PODEMOS ENCONTRAR MICROBIOTA EN EL ORGANISMO?

Como ya he adelantado anteriormente, el microbioma humano se encuentra repartido por varias zonas del cuerpo, destacando las siguientes: cavidad oral, vías respiratorias, intestino, piel, vagina y leche materna. Cada zona tiene una población específica.

En la Tabla 1 podemos ver resumidos los microorganismos más comunes de cada área:

CAVIDAD ORAL	Streptococcus, Actinomyces, Veillonella y Fussobacterium
VÍAS RESPIRATORIAS	Prevotella, sphingomonas, pseudomonas y staphylococcus
INTESTINO	Ruminococcus, eubacterium, bacteroides y faecalibacterium
PIEL	Pseudomonas, microbacterium y staphylococcus
VAGINA	Lactobacillus, anaerococus y prevotella
LECHE MATERNA	Lactobacillus, bifidobacteria, streptococcus y staphylococcus

TABLA 1. Tipos de microorganismos típicos de cada zona corporal.

Fuente: Gónzales R.M, Bravo Ruiseco M. La microbiota del humano (18).



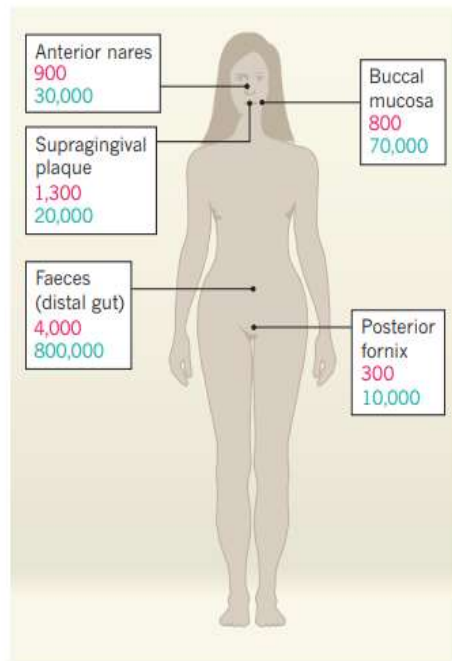


FIGURA 1. Diversidad de la microbiota.

Fuente: Relman D.A. Microbiology: Learning about who we are (19).

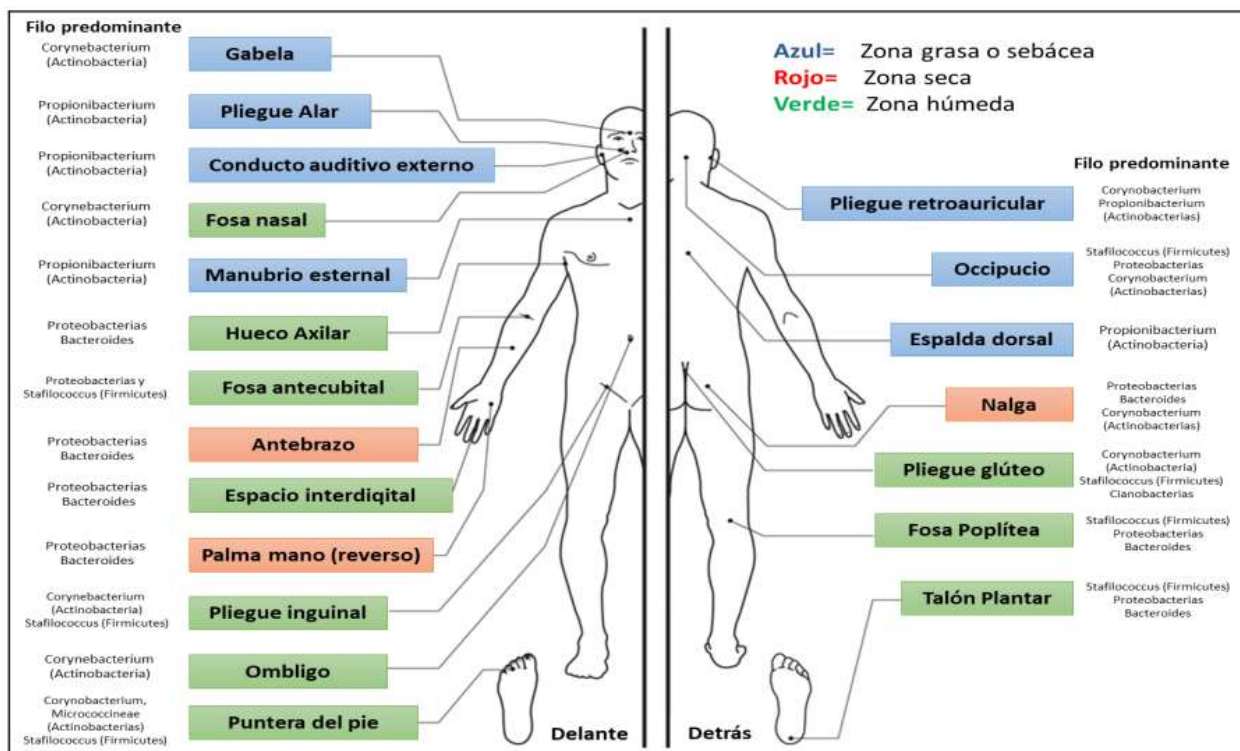


FIGURA 2. Mapa microbiano de la piel.

Fuente: Rumbo-Prieto J.M., Arantón-Areosa L., Cortizas-Rey J.S. Mapa microbiano de la piel humana: conociendo a nuestros huéspedes (20).

También existe microbiota menos conocida en otros órganos, como por ejemplo en los ojos (21, 22).

Aun así, históricamente la microbiota intestinal ha sido la más estudiada, ya que, la mayoría de nuestros habitantes microbianos residen ahí por características tales como las condiciones estables de temperatura, la osmolaridad o el suministro de alimentos.

Simplemente por hacernos una idea de la gran cantidad de microorganismos que viven en nuestro organismo, más del 99% de nuestros genes son microbianos (7). El número de estas células aumenta en sentido orofaríngeo-rectal, siendo el colon el más poblado.

## ¿DE QUÉ SE COMPONE LA MICROBIOTA?

El 90% de los componentes de la microbiota responden a los siguientes filos: Firmicutes, Bacteroides, Proteobacteria y Actinobacteria (18).

Aunque estos microbios son en su mayoría bacterias, es importante saber que están acompañadas, en menor medida, de hongos, arqueas y virus (18). Muchas veces se tiende a creer que los microbios son perjudiciales, que sólo nos causan enfermedades, cuando muchas veces son los responsables de nuestra salud. Todos ellos son necesarios.

Centrándonos en el microbioma intestinal, también se conoce la existencia de notables diferencias entre los microorganismos de distintas partes del tracto. Esto es debido a que cada parte de él tiene unas condiciones distintas, a las que no todos los microorganismos pueden acostumbrarse. Cada ambiente es distinto, y no todos los habitantes son capaces de sobrevivir bajo ciertas condiciones. En el tracto gastrointestinal distinguimos tres zonas principales: el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso.

## BIOGEOGRAFÍA DE LA FLORA INTESTINAL

	ESTÓMAGO	INTESTINO DELGADO	INTESTINO GRUESO
PH	2	4	7
O <sub>2</sub>	Presente	Presente en cantidades muy bajas	Ausente
Tipo de especies	Aerobias y resistentes al ácido	Aerotolerantes	Anaerobias
Ejemplos	Helicobacter pylori	Streptococcus y Lactobacillus	Faecalibacterium, Escherichia y Bifidobacterium

TABLA 2. Peculiaridades del tracto gastrointestinal según el fragmento estudiado. Elaboración propia.

Fuente: Gónzales R.M, Bravo Ruiseco M. La microbiota del humano (18).

Como se puede ver en la Tabla 2, en el estómago el PH es realmente ácido. Por esta razón, en este nicho no existirá tanta variedad de organismos como en el intestino. Además, las especies habitantes serán aerobias, porque en esta parte del tracto el oxígeno todavía se encuentra en grandes cantidades. La bacteria más característica del estómago es *Helicobacter pylori*, estrechamente relacionada con úlceras y gastritis (23).

La composición también se ve afectada por gradientes químicos, nutricionales e inmunológicos a lo largo del intestino. En el intestino delgado, la diversidad aumenta considerablemente, aunque es en la parte lejana del intestino donde la variedad aumenta de verdad.

En el intestino grueso, tanto la cantidad como la multiplicidad de habitantes se dispara. Esto es debido a que el PH es neutro, propicio para la gran mayoría de microbios. Además, a esta altura se encuentran una gran disponibilidad de alimentos, una fuente de energía que no rechazarán. Todos estos sustentos no digeridos son procesados por la microbiota y descompuestos en moléculas más sencillas, como los ácidos grasos de cadena corta. Son bacterias capaces de utilizar hidratos de carbono complejos, que no pueden ser digeridos en el intestino delgado (14).

Por otro lado, en el recto, donde la composición varía bastante, predominan las bacteroides (7).

La mayoría de los estudios que se han realizado acerca de la composición de la microbiota se han llevado a cabo en laboratorios, a través del método de cultivo de heces. Gracias a eso se conoce hoy que la microbiota está constituida por cuatro filos bacterianos: Firmicutes y Actinobacterias (gram positivos) y, Bacteroidetes y Proteobacterias (gram negativos) (24). Sin embargo, la verdadera revolución ha llegado con el descubrimiento del gen 16S ARN ribosomal. Este gen está presente en todas estas bacterias, pero contiene nueve variables (V1-V9), gracias a las cuales es fácil distinguir unos subtipos de otros (25). De esta forma, hemos podido acercarnos un poco más a su estructura.

Un buen ejemplo de la aplicación de este método es un estudio publicado en 2019 sobre el trasplante fecal para el tratamiento de colitis ulcerosa (26). Se comprobó que este procedimiento podía ayudar verdaderamente a concluir esta enfermedad. A través del trasplante fecal se puede reconstruir la microbiota dañada, remitiéndose así síntomas como la diarrea o el dolor abdominal. Los cambios en la flora se analizaron gracias a la secuencia del gen 16 ARN ribosomal, ya que este gen presentaba una gran variabilidad entre los casos y los controles.

Sin embargo, aunque la manipulación de heces es un método sencillo y no invasivo, también presenta algunas desventajas. La principal limitación del cultivo de heces es que no es un justo representante de la diversidad de microorganismos que existen en el intestino (27). La materia fecal contiene una aleación de las distintas bacterias que tenemos a lo largo del tracto intestinal, pero es más complicado distinguir a través de ella aquellos microorganismos propios de cada segmento. Por eso, otros estudios se han dedicado a centrar toda su atención en el estudio de la mucosa a través de técnicas más invasivas, como la biopsia.

La relación entre la composición de la microbiota y la salud humana está claramente discutida. Quizá por eso es una cuestión que se da por comprendida, pero que sigue siendo una gran ignorada. Han sido muchos los colectivos que han contribuido en el estudio y visualización de esta materia. En 2012, la Comisión Europea financió un proyecto llamado MetaHIT (28). El principal objetivo es que la población conozca y se interese por la microbiota intestinal y su importancia para nuestra salud y calidad de vida. Intenta generar debate e interés acerca de esta comunidad bacteriana. No sólo está dirigido al colectivo sanitario, sino que también se pretende que la información llegue a la población general. Este proyecto establece una relación entre los genes de la microbiota y la salud del huésped.

## CAPÍTULO 2: FACTORES QUE DETERMINAN Y MODIFICAN LA MICROBIOTA

Como ya hemos mencionado anteriormente, la microbiota tiene una variabilidad inter-individual (29). La comunidad de microorganismos que habitan nuestro intestino no es estable. Existen condicionantes que pueden causar grandes variaciones en su composición. Estos condicionantes pueden estar determinados al nacer, como la genética o el lugar de nacimiento de una persona, o pueden surgir a lo largo de la vida, modificando una microbiota previamente formada.

En una persona sana, en la que se presupone una alimentación equilibrada y la ausencia de tratamientos farmacológicos, la flora intestinal no debería variar a lo largo de la edad adulta. Sin embargo, una dieta pobre en fibra o un tratamiento antibiótico largo e intenso pueden causar daños en nuestra microbiota. Pero no sólo existen factores contribuyentes a dañarla, sino que también podemos encontrar esperanza en aquellas personas en las que la microbiota ha sido dañada, ya que tratamientos prebióticos y probióticos ayudan a reconstruirla.

La situación geográfica es un factor determinante de la microbiota, pero que la condicionará de manera indirecta. Esto quiere decir que no por el hecho de haber nacido en un cierto punto geográfico tu microbiota tendrá cierta composición. Pero sí variará por factores fuertemente asociados a esa geolocalización. Estos factores pueden ser el canal de parto, la dieta, y demás agentes derivados de la cultura (30).

Existe una ciencia fuertemente vinculada a la microbiota intestinal, y es la antropología. La antropología trata de construir una ciencia holística mediante el estudio de los seres humanos y su diversidad biológica, junto con el análisis de costumbres culturales. Teniendo en cuenta lo descrito en el anterior párrafo, parece ser la disciplina idónea para entender las fronteras de la microbiota intestinal (31). En concreto, la antropología médica complementa los estudios sanitarios para entender las percepciones de salud y enfermedad de las poblaciones (31).

### FACTORES MODIFICADORES

#### DIETA

El patrón alimentario es un modificador de la microbiota intestinal y un fuerte determinante de la salud. La dieta es la nueva medicina (32).

De todos los factores ambientales que contribuyen a dar forma a la microbiota, la dieta es el más decisivo. La proliferación de las distintas especies que forman esta comunidad depende estrechamente del tipo de nutrientes que ingerimos día tras día (31). Las alteraciones más llamativas se han producido por cambios a largo plazo, pero también es posible que la composición varíe por cambios de breve duración (31).

Para confirmar la hipótesis de esta fuerte relación entre la microbiota y la dieta, varios estudios se centraron en el análisis de la microbiota oral en restos de esqueleto dental (33, 34). Estos restos analizados correspondían a habitantes de la época paleolítica y neolítica. En el paleolítico se alimentaban principalmente de carne que cazaban y en el neolítico comenzaron a vivir de la agricultura. Esta diferencia tan grande en la dieta se vio reflejada en la composición de esa microbiota oral.

Podemos distinguir algunos enterotipos basándonos en ciertos patrones nutricionales. Por ejemplo, existe un enterotipo en el que predominan bacterias *Bacteroidetes* (35). Este corresponde a una dieta rica en proteína animal y grasas saturadas, estrechamente relacionada con la pauta alimentaria de países desarrollados de occidente, englobando prácticamente a toda Europa y parte de América, como por ejemplo Estados Unidos.

Por otro lado, en países agrícolas o sociedades vegetarianas predominará el enterotipo en el que prima el filo *prevotella* (34). El incremento de estas bacterias está vinculado a un gran consumo de carbohidratos y azúcares simples.

A continuación, resumiré las principales variaciones en la composición de la microbiota relacionadas con la nutrición:

#### *Dieta rica en grasas*

El efecto de las grasas sobre la microbiota ha sido ampliamente discutido. Para hablar correctamente del impacto que pueden causar, debemos dividir a este grupo de nutrientes en tres principales: grasas saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas.

Las grasas saturadas las obtenemos principalmente de fuentes animales (36); mantequilla, manteca de cerdo, leche entera, crema... y son el tipo de grasas que hacen aumentar el colesterol total y el colesterol LDL. Además de ser perjudiciales para la aparición de enfermedades cardiovasculares, las grasas saturadas tienen un efecto negativo sobre la flora intestinal. Provocan un aumento de *Bacteroides* (carne roja). Una dieta rica en estas grasas causa un aumento en el tejido inflamatorio del intestino, aumentando la permeabilidad del mismo. Este proceso está directamente relacionado con un descenso del número de *Bifidobacterias*.

Por otro lado, un alto consumo de grasas monoinsaturadas está asociado a mayores niveles de *Bacteroides* y menores de *Bifidobacterias*. Este tipo de grasas las encontramos en aceites vegetales, tales como el aceite de oliva, de cacahuete, de canola, el aguacate o las nueces.

Sin embargo, las grasas poliinsaturadas, representadas principalmente por los ácidos grasos omega 3 y omega 6, provocan un decrecimiento de *Bacteroides* y un aumento de *Firmicutes*, *Actinobacterias* y *Proteobacterias*.

#### *Dieta rica en fibra*

Dentro de este grupo, tanto los hidratos de carbono complejos como los oligosacáridos van a intervenir en la composición de la microbiota.

Los oligosacáridos (fructanos, galactanos, inulina...) han demostrado tener un papel importante en estos cambios. La inulina y los fructo-oligosacáridos se asocian con el crecimiento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*, mientras que los fructanos provocan un descenso en el crecimiento de *Bacteroides* y *Clostridium*. Por último, suplementos de galacto-oligosacáridos aumentan el número de *Bifidobacterias* y *Fecalobacterias praustnitzii*.

Sin embargo, no sólo los oligosacáridos juegan un rol destacable en este proceso. La ingesta de hidratos de carbono complejos es crucial. Algunos nutrientes ingeridos no pueden ser procesados en el intestino delgado, así que pasan al intestino grueso para ser descompuestos aquí. Un ejemplo de estos nutrientes son la celulosa y la pectina. También el almidón contiene un componente indigestible para el intestino delgado. Hay cuatro tipos de almidón resistente, cada uno asociado a diversos cambios en la microbiota. En la Tabla 3 se plantean todos ellos:

Almidón resistente 1	Crecimiento de Ruminococo bromii y Eubacteria rectal
Almidón resistente 2	Crecimiento de Bifidobacterias, Ruminococo bromii y Eubacterias rectales
Almidón resistente 3	Crecimiento de Eubacterias rectales, Roseburia spp. Y Ruminococo bromii
Almidón resistente 4	Incremento de parabacteroides distasonis y descenso de eubacterias rectales y ruminococo bromii.

TABLA 3. Cambios en la microbiota asociados a cada tipo de almidón resistente.

Elaboración propia. Fuente: Leitch EC, Walker AW, Duncan SH, Holtrop G, Flint HJ. Selective colonization of insoluble substrates by human faecal bacteria (37).

En resumen, los hidratos de carbono complejos son beneficiosos para la microbiota intestinal, contribuyendo en el crecimiento de bacterias beneficiosas para la salud, como las *Bifidobacterias*.

#### *Dieta rica en Proteínas*

De igual forma que las grasas, las proteínas las podemos encontrar en fuentes animales o vegetales, y dependiendo de su procedencia tendrán una calidad u otra. Las de origen vegetal se asocian a una menor mortalidad, y por consiguiente, a una menor patogenicidad.

Una dieta alta en proteína animal, acompañada con un bajo consumo de fibra dietética, aumenta la abundancia de microorganismos tolerantes de sales biliares (Bacteroides), disminuyendo al mismo tiempo los niveles de especies que metabolizan los carbohidratos complejos (Roseburia, Ruminococo, Eubacterias rectales) (38).

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son productos metabólicos de la degradación de proteínas. Los AGCC producidos por la microbiota son los metabolitos más ampliamente estudiados, y se sabe que tienen impacto en la salud del huésped (38), aunque estos nutrientes constituyen una fuente de calorías en el intestino, están relacionados con una reducción de los niveles de colesterol y glucosa, lo cual los convertiría en un factor protector de la obesidad.

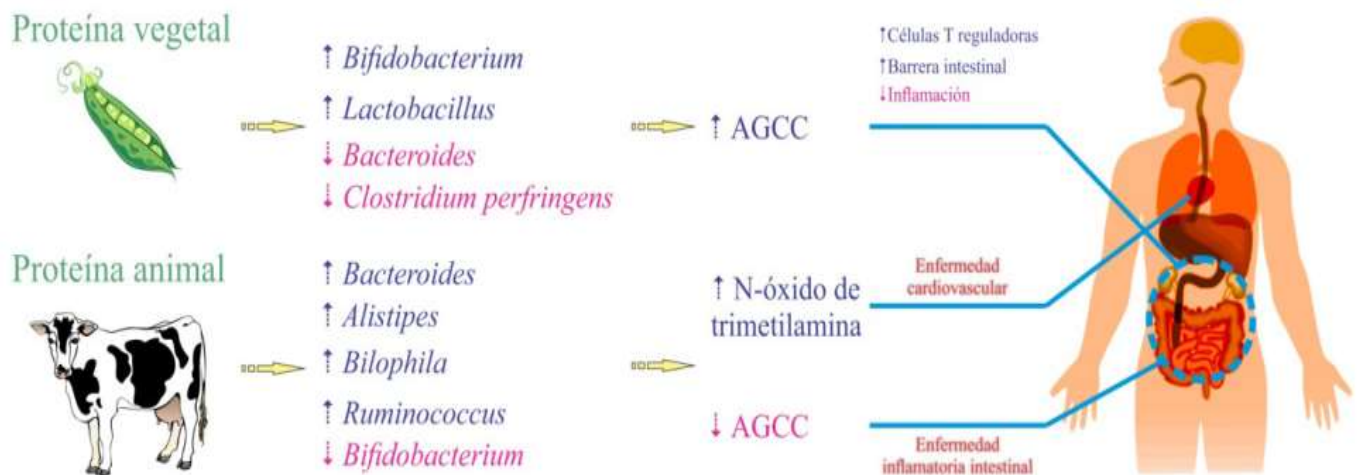


FIGURA 3. Impacto de la preteína en la microbiota intestinal.

Fuente: Padrón Pereira C.A. Human gut microbiota and diet Asociación (38).

## ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos, específicamente los de amplio espectro, son capaces de modificar la microbiota cuantitativamente. Arrasan con la población de microorganismos reduciendo en gran medida su número. Con un tratamiento antibiótico de amplio espectro, la carga bacteriana puede verse drásticamente reducida en tan sólo 2 semanas (39). Algunos son selectivos, es decir, que tienen la capacidad de eliminar unos tipos de bacterias específicos (40). Otros antibióticos, como las penicilinas o la amoxicilina, no han sido relacionados con cambios tan fuertes en la microbiota (41).

Se han realizado diversos estudios con ratones en los que el objetivo principal era erradicar la microbiota intestinal (42, 43). Para ello, se fusionaron varios antibióticos contra distintos tipos de bacterias e incluso contra hongos. Estos “cocktails” se diluían en agua e iban acompañados de azúcar, para contrarrestar el sabor amargo. Los resultados alcanzaron con creces las expectativas. Esto demuestra fuertemente la importancia que tienen los antibióticos de modificar y dañar la microbiota.

No sólo los periodos antibióticos largos logran causar este efecto en la microbiota, sino que también la exposición breve es capaz de modificar la microbiota intestinal de forma permanente a estados disbióticos. Estos estados promueven la aparición y el empeoramiento de enfermedades (44).

A continuación, se expone, en la Tabla 4, todos aquellos antibióticos que tienen la capacidad de exterminar ciertas bacterias que forman parte de la microbiota:

Antibiótico	Efecto sobre la microbiota
LINCOSAMIDAS (clindamicina) Secreción biliar	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de bacterias gram-positivas (aerobias y anaerobias)</li> <li>- Disminución de la diversidad</li> </ul>
MACRÓLIDOS (claritromicina, erytromicina) Secreción biliar	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución total de la diversidad</li> <li>- Reducción de actinobacterias (bifidobacterias)</li> <li>- Reducción de firmicutes (lactobacili)</li> <li>- Aumento de Bacteroidetes</li> <li>- Aumento de Proteobacteria</li> </ul>
B-LACTÁMICOS (penicilina, ampicilina, amoxicilina...) Secreción urinaria y biliar	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de la diversidad</li> <li>- Reducción de firmicutes</li> <li>- Reducción de Actinobacteria</li> <li>- Aumento de Proteobacteria</li> <li>- Aumento de Bacteroidetes</li> </ul>
QUINOLONAS (ciprofloxacina, levofloxacina) Secreción mayormente biliar	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de la diversidad</li> <li>- Reducción de bacterias gram-negativas, aerobias y anaerobias</li> <li>- Aumento de bacterias aerobias gram-positivas</li> <li>- Reducción de bacterias anaerobias gram-positivas</li> </ul>
GLICOPÉPTIDOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de la diversidad</li> </ul>

Tabla 4. Antibióticos y sus interacciones con la microbiota.

Fuente: Ianaro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. (41)

## PREBIÓTICOS/PROBIÓTICOS

El estilo de vida actual nos ha llevado en muchos casos al abandono de hábitos alimentarios saludables (45). En este contexto han surgido los alimentos funcionales, definidos como alimentos que contienen ingredientes biológicamente activos, con la capacidad de proporcionar beneficio para la salud.

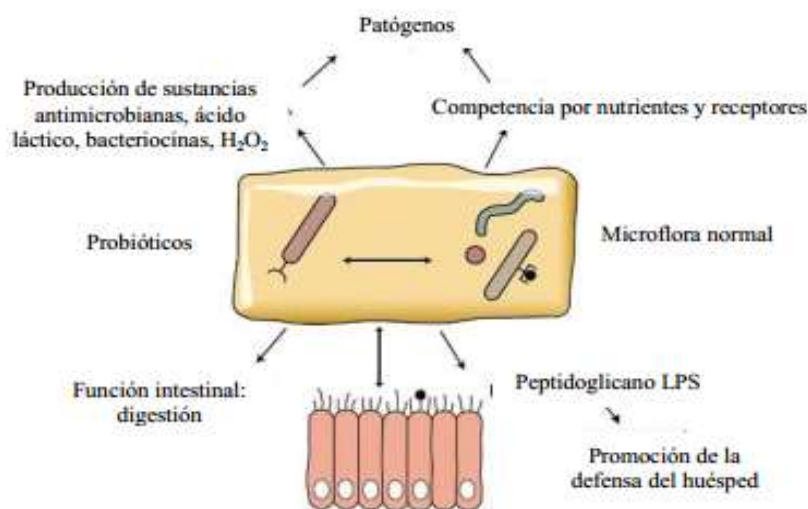
Las funciones tanto de probióticos como de prebióticos están entrelazadas con los microbios que colonizan al ser humano. Los prebióticos sirven como fuente de alimento para los miembros



beneficiosos de la comunidad de gérmenes comensales, promoviendo así la salud. La interacción entre los probióticos y las células anfitrionas, o los probióticos y los microbios residentes, ofrece un medio clave para influir en la salud del huésped (46).

### PROBIÓTICOS

Según la OMS, “los probióticos son microorganismos vivos que, si se administran en cantidad suficiente, tienen efectos beneficiosos para la salud”. Están presentes de forma natural en algunos alimentos y también podemos adquirirlos en forma de suplementos alimentarios y medicamentos.



El mecanismo de acción de estos microorganismos se resume en la afección a las bacterias intestinales, aumentando el número de bacterias anaerobias beneficiosas y disminuyendo la población de microorganismos potencialmente patógenos (46).

FIGURA 4. Acción competitiva de los organismos probióticos.

Fuente: Alkhalaf L.M, Ryan K.S. Biosynthetic manipulation of tryptophan in bacteria: pathways and mechanisms (46).

Entre los alimentos que contienen probióticos, encontramos el yogur, el kéfir, algunas bebidas lácticas y quesos, productos fermentados de soja como miso, natto y tempeh, o verduras como el kim chi y el chucrut (45).

### PREBIÓTICOS

La Organización Mundial de la Gastroenterología define los prebióticos como “ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped”.

Entre los prebióticos más conocidos destacan la inulina, la oligofructosa, la lactulosa y algunos oligosacáridos. La lactulosa, por ejemplo, es un disacárido sintético utilizado para el tratamiento del estreñimiento y la encefalopatía hepática (46). Otro ejemplo del beneficio de sustancias prebióticas es la fermentación de la oligofructosa en el colon. Esta tiene diversos efectos fisiológicos beneficiosos, como el aumento de bifidobacterias en el colon, el aumento de la absorción de calcio o el efecto hipolipemiante (46).

Entre los alimentos que contienen prebióticos, destacan el puerro, el ajo, algunos cereales como la cebada o el trigo, la miel o los espárragos (45).

### CAPÍTULO 3: CAMBIOS EN LA MICROBIOTA A LO LARGO DE LA VIDA

#### EMBARAZO Y CANAL DE PARTO

Durante el embarazo, el desarrollo fetal se produce en un ambiente estéril, la cavidad uterina. Recientes estudios apuntan a que este proceso no sería del todo estéril por intervención de la placenta (47). Según esto, la placenta tendría una baja biomasa bacteriana con microorganismos únicos provenientes de la boca, el intestino, la vagina y el tracto urinario de la madre. Sin embargo, esta reciente afirmación provoca cierta controversia y se encuentra aún pendiente de estudio.

Según la mayoría de las investigaciones, la “primera siembra de microorganismos” se produce en el momento del parto (48). Este fenómeno ocurriría posterior a la rotura del saco amniótico y se completaría, por transmisión vertical, al momento del paso de los recién nacidos por el canal del parto, en contacto con la flora vaginal y fecal. A partir de ese momento, el recién nacido seguiría adquiriendo microbiota del contacto piel con piel con su madre y del ambiente en general.

Para que esta transmisión se produzca, hay cuatro factores importantes, que son los siguientes: el tipo de parto, el tipo de alimentación del recién nacido, la edad del destete y el inicio de la alimentación no láctea (49).

En el primer contacto del recién nacido con el mundo exterior, el tipo de parto es el factor determinante. Este fenómeno no ocurre del mismo modo en un parto vía cesárea (47, 48). Se ha demostrado que, mediante un parto vaginal, el recién nacido adquiere una microbiota más abundante en bifidobacterias, firmicutes y lactobacilos (49). Es el contacto con la región perianal de la madre lo que permite esta colonización.

Por otro lado, en los nacidos por cesárea se identifican bacterias que se asemejan más a la microbiota cutánea de la madre, como por ejemplo *Staphylococcus* (47). Aun así, en la composición general, se ha observado una microbiota más escasa en cantidad y diversidad, sobre todo en Bifidobacterias. Esto repercute de manera directa en el desarrollo del sistema inmune. Además, el tiempo de retraso en adquirir esa primera microbiota puede ser un factor de riesgo para la colonización de otras bacterias, esta vez perjudiciales, como puede ser el *Clostridium*, estrechamente relacionado con enterocolitis necrotizante (47).

Este dato es importante teniendo en cuenta la gran proporción de niños que nacen por cesárea. En los últimos años, este índice ha aumentado considerablemente. Por ejemplo, en Estados Unidos, los nacimientos por cesárea se estiman en 24,4% del total de partos (50).

Al mismo tiempo que el número de cesáreas aumenta, también lo hacen las enfermedades alérgicas y la obesidad infantil (51). La relación entre las cesáreas y este tipo de enfermedades ha sido bien documentada (48, 51).

## PRIMERA INFANCIA






Nacidos por cesárea	Nacidos por vía vaginal	Alimentado con fórmula	Alimentados al seno	Edad del destete
<ul style="list-style-type: none"> <li>·Menor cantidad de bacterias</li> <li>·El tiempo que tarde en colonizarse es una ventana de riesgo y factor de riesgo para colonización de <i>clostridium</i></li> <li>·Menor diversidad</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Mas <i>bifidobacterias</i> y <i>lactobacilos</i> que tiene origen en el área genital materna</li> <li>·Las poblaciones de <i>bifidobacterias</i> son de instalación mas precoz y mas abundantes <i>Firmicutes</i> y <i>bifidobacterias</i></li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Mayor colonización por <i>bacteroides</i>, <i>bifidobacterias</i>, <i>enterobacterias</i> y <i>estreptococcus</i></li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Predomina casi de forma exclusiva <i>bifidobacterias</i>, <i>lactobacilos</i>, <i>B. longum</i> y otras especies</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>·Las <i>bifidobacterias</i> constituyen solo el 5-15% del total de la microbiota, superadas por <i>bacteroidetes</i>, <i>eubacterias</i> y <i>peptococacea</i>.</li> <li>·Al segundo año de vida ya es el esbozo de lo que será en la edad adulta</li> </ul> 

FIGURA 5. Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota en la primera infancia

Fuente: Zamudio-Vázquez V.P, Ramírez-Mayans J.A., Toro-Monjaraz E.M., CervantesBustamante R., Zárate-Mondragón F., Montjo-Barrios E., et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría (49).

Uno de los mayores determinantes de la microbiota intestinal es la alimentación en la primera etapa de la vida. Ya sólo en los primeros tres días de vida, el rol que juega la lactancia materna es esencial (48). Durante este breve tiempo el recién nacido es colonizado en mayor parte por *Bifidobacterias*, debido a la alta concentración de oligosacáridos que contiene la leche materna (48). Estos oligosacáridos actúan como prebióticos para el crecimiento de este tipo de bacterias, creando un ambiente favorable y garantizando además el desarrollo normal del sistema inmune.

Durante el período de lactancia, el intestino del lactante adquiere poblaciones fundadoras de *Proteobacterias* y *Firmicutes*, a los que les sigue la colonización por *Actinobacteria*, *Lactobacillo*, *Bifidobacteria* y *Streptococo* (47). Estos microorganismos provienen de la microbiota intestinal de la madre, y en menor medida, de la microbiota de la piel de la madre y de la microbiota oral del lactante. Por otro lado, como es lógico, los lactantes alimentados con fórmula comercial presentan una colonización bacteriana diferente. Esta presenta un predominio de bacteras *Enterocólicas* y *Enterobacterias* (47).

Más adelante, con la introducción de la alimentación complementaria, van incluyéndose otras cepas, como *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Ruminococcus* o *Prevotella*. (52, 53). Este tiempo en el que se va introduciendo nuevos alimentos a la dieta del niño, entre el sexto mes y los dos años, la variedad y cantidad de las especies que forman su microbiota irá en aumento. La microbiota cambia y comienza a desarrollarse el esbozo de lo que va a ser la del adulto (54), donde las *Bifidobacterias* representan sólo 5 a 15% del total de las bacterias.

En teoría, a los dos años, la microbiota ya ha alcanzado la forma que tendrá en su etapa adulta, aunque siempre pueden aparecer situaciones que disminuyan esta diversidad.

Otra causa de modificaciones en la microbiota en etapas tan tempranas es el uso de antibióticos (55), también asociado con el desarrollo precoz de enfermedades alérgicas como el asma y la dermatitis, o de enfermedades crónicas como la obesidad.

Este es un tema realmente importante, ya que su uso en la infancia temprana puede ser un factor importante de la determinación de la composición de la microbiota. Existen cuatro grandes mecanismos de disbiosis asociados al uso de antibióticos en esta etapa, que son los siguientes (47): La pérdida de diversidad general, el sobrecrecimiento de especies patógenas y los cambios en las capacidades metabólicas de la microbiota en su conjunto.

## INFANCIA TARDÍA

El desarrollo de la microbiota intestinal depende de diferentes factores (56), como por ejemplo el modo de parto, la edad gestacional, la alimentación, o el estilo de vida que llevamos.

En el apartado anterior, hemos desarrollado las posibles modificaciones que se dan dependiendo del modo de parto y la edad gestacional. En la infancia tardía, estos dos factores ya no pueden variarse, pero sí podemos intentar mejorar la microbiota centrándonos en otros factores como la alimentación o el estilo de vida.

Como es evidente, se han reportado diferencias en la microbiota de la población infantil. Estas diferencias se han notificado entre ciudadanos de países del norte y sur europeo, y entre italianos y africanos (47).

Históricamente, la transmisión de la microbiota intestinal se llevaba a cabo por medio de transmisión vertical (de madre a hijo), y transmisión horizontal (contacto con familiares, familias numerosas, aglutinamientos sociales, contacto con agua potable contaminada...).

En la actualidad, la transmisión horizontal se está viendo amenazada (47). Esto es por el estilo de vida moderno, en el que los alimentos están altamente procesados, la higiene es cada vez más exhaustiva, las familias menos numerosas... Ante esta situación, es difícil compensar la disminución en la transmisión vertical, y esto puede tener graves consecuencias. La hipótesis de higiene propone que la exposición infantil a gérmenes y determinadas infecciones ayuda a desarrollar el sistema inmunitario. En el caso de estos niños, en los que la transmisión no ha sido del todo adecuada, es posible que creen cierta susceptibilidad de desarrollar enfermedades autoinmunes como el asma o ciertas alergias (47).

En esta etapa, en la infancia tardía, es crucial la evaluación de la microbiota y su posible tratamiento. Para ello, se debe realizar una anamnesis completa, interrogando sobre factores que influyen en el desarrollo de un intestino saludable, como la vía de parto o la lactancia materna, profundizando también en los antecedentes, las manifestaciones clínicas y el tiempo de evolución de estas (48).

Las manifestaciones clínicas que sugieren una alteración de la microbiota son el dolor abdominal, asociado a síntomas intestinales inespecíficos, síntomas sistémicos como infecciones recurrentes o síntomas respiratorios o dermatológicos.

En el examen físico se tendrá en cuenta el peso y la talla, junto con la búsqueda de signos como distensión abdominal, megalias, ascitis, eritema anal, mucosas, lesiones dermatológicas o respiratorias, o indicios de deficiencias alimentarias (57).

Todos estos procedimientos deben ir acompañados de pruebas de laboratorio que confirmen los hallazgos. Entre estas pruebas, destacamos la prueba de hidrógeno espirado, y la metagenómica del gen ARNr 16s.

## EDAD ADULTA

En la etapa adulta, la microbiota ya ha sido previamente estabilizada. Realmente, desde los 3 años, aproximadamente, la microbiota ya es prácticamente igual a la composición adulta (49). Sin embargo, como cada etapa de la vida, la edad adulta tiene diversas características que hacen posible la aparición de ciertas modificaciones.

Por ejemplo, un factor modificador importante, propio de la edad adulta, es el estrés (49). Los cambios se producen debido a que cuando se está expuesto a altos niveles de estrés, se libera noradrenalina a la luz intestinal. Esta descarga de noradrenalina originará una reducción del número de bacterias comensales, y un aumento de la virulencia de bacterias patógenas (49).

Esta respuesta está relacionada con el ya mencionado eje cerebro-intestino, que permite que haya una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico, vinculando así los estados emocionales y cognitivos del cerebro con las funciones intestinales. Principalmente, este eje monitoriza funciones de tracto gastrointestinal y las relaciona con estados emocionales.

En la vida adulta es donde las consecuencias de disbiosis ocurridas años antes pudieran mostrar su mayor efecto. Es a esta edad cuando suelen surgir cambios metabólicos negativos, como la obesidad o la diabetes de tipo II. Ambas patologías relacionadas con la disbiosis microbiana (47). La microbiota intestinal es una pieza fundamental en la recogida de energía proveniente de la dieta. Este proceso se ve incrementado durante el desarrollo de la obesidad (47). Como ya hemos descrito anteriormente, existen diferencias remarcables entre los microbios intestinales de pacientes obesos y no obesos.

Como se puede apreciar, en esta etapa de la vida la microbiota continúa sufriendo cambios relacionados con patrones de alimentación, morbilidad aguda, consumo de antibióticos, uso de fármacos, estilo de vida, etc. Estos cambios pueden verse reflejados en las funciones esenciales de la microbiota, que en condiciones normales son la función metabólica, la trófica y la de protección.

En cuanto a la función metabólica, en condiciones normales, la mayor función es el proceso de fermentación de sustratos no digeribles (56). Gracias a esta actividad metabólica, se produce la suficiente energía y productos nutritivos para el crecimiento de los microorganismos bacterianos. Este proceso representa la mayor fuente de energía, proliferando además la bacterias intestinales y produciéndose AGCC (ácidos grasos de cadena corta). Estos ácidos grasos pueden ser reabsorbidos por el organismo, estableciéndose la recuperación de energía que ayuda a que se absorban iones de calcio, magnesio o hierro. Por otro lado, se produce la síntesis de vitaminas y aminoácidos a partir de sustancias como la urea. Por último, las proteínas y los péptidos también son metabolizadas por la microbiota, y aunque en este proceso se generan sustancias tóxicas, también se producen AGCC (56).

Siguiendo con las funciones, la acción trófica también es altamente importante. En esta función, los AGCC juegan un papel importante, estimulando las células epiteliales y diferenciándolas en el intestino. Estos compuestos, como pueden ser, el ácido butírico, propiónico o acético, participan en la prevención de enfermedades como la neoplasia de colon o la colitis ulcerosa. El ácido butírico, por ejemplo, estimula la reversión de células neoplásicas a no neoplásicas (56).

Por último, debemos mencionar la función de protección, en la que la microbiota intestinal permite establecer respuestas inmunes con la microbiota comensal y contra los gérmenes patógenos. Este mecanismo puede alterarse en aquellas personas genéticamente susceptibles, en las cuales se pueden desarrollar diferentes patologías, tanto en el intestino, como fuera de él (56).

La microbiota comensal, determina una resistencia a la colonización por los microorganismos exógenos. Las bacterias comensales compiten por los sitios de adhesión en el borde en cepillo de las células epiteliales de la mucosa del intestino, cuya adherencia puede prevenir la acción de adhesión, y consiguiente penetración de los gérmenes patógenos al interior de las células epiteliales. La resistencia a la colonización se efectúa por mecanismos de competición y por modificaciones de la microbiota, como las bacteriolocinas, efectos sobre el pH y producción de ácidos orgánicos (56).

## VEJEZ

Con el pasar de los años, la microbiota va sufriendo diversos cambios producidos por las características de cada etapa vital. En la vejez, específicamente, encontramos ciertos factores que influyen en la modificación de esta comunidad de microorganismos.

Como ya sabemos, vivimos en un mundo con una población altamente envejecida. Se estima que para 2050, la población de más de 60 años aumentará incluso triplicando su número con respecto al comienzo de siglo (58).

Durante la vejez, los ingresos hospitalarios aumentan, y los cuerpos van degenerándose siguiendo el trascurso normal hasta el inicio del fallo orgánico multisistema (49). En pacientes críticamente enfermos, que han pasado por diversos ingresos, se ha descrito una pérdida enorme de microbiota (49).

Este proceso de disminución de la microbiota intestinal no se da sólo en pacientes que se encuentran bajo el ingreso hospitalario. En general, en edades avanzadas, tanto la diversidad como la capacidad metabólica de estas bacterias se reducen. Esta disminución está directamente relacionada con la aparición de síntomas gastrointestinales como la reducción del apetito, la pérdida de peso o el tránsito intestinal irregular, todos ellos característicos de los últimos años de la vida (59).

A medida que envejecemos, nuestra microbiota también lo hace, y aparecen comorbilidades asociadas a ese envejecimiento. La relación entre el proceso de envejecimiento y la modificación de la microbiota no está clara, pero si podemos afirmar que existen ciertas variaciones típicas que aparecen con los años (58), y que la homeostasis de la microbiota es un factor del que dependerá el bienestar en esta población. Por ejemplo, se ha comprobado que además de una reducción de la diversidad total, se produce una reducción de tipos específicos de bacterias



como Bacteroides, Bifidobacterias y Lactobacilos. Por el contrario, los niveles de Enterobacterias oportunistas, C.Perfringens y C. difficile se ven aumentados (58).

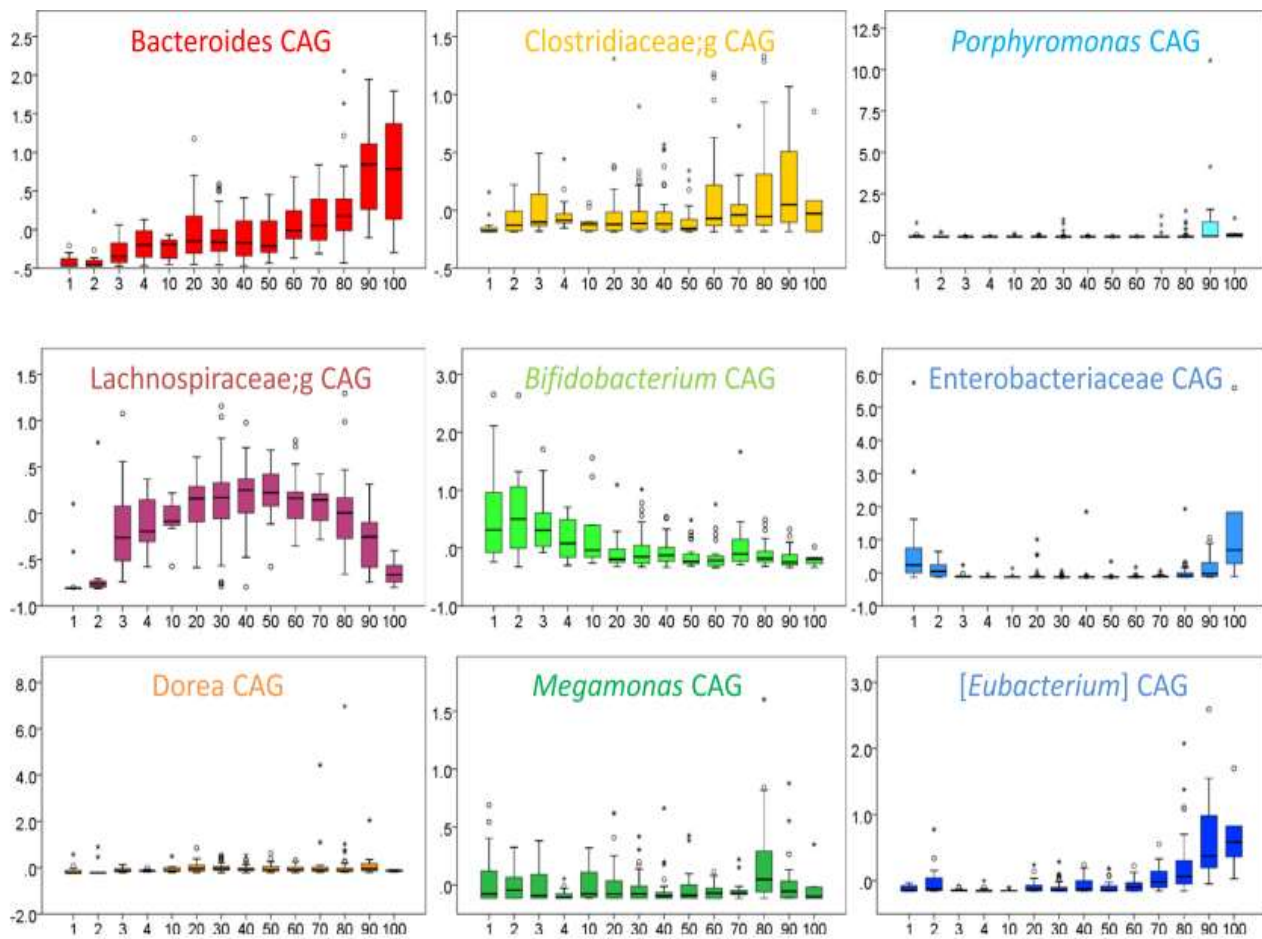


FIGURA 6. Tipos de bacterias asociadas a cada franja de edad.

Fuente: Odamaki T., Kato K., Sugahara H., Hashikura N., Takahashi S., Xiao J.Z., et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study (54).

Para concluir, en la FIGURA 6 podemos ver resumidos los cambios en la composición de la microbiota a lo largo de los años.

## CAPÍTULO 4. MICROBIOTA, SALUD Y ENFERMEDAD

### MICROBIOTA COMO DETERMINANTE DE LA SALUD

Como ya hemos reflejado en apartados anteriores, las distintas interacciones entre la microbiota y nuestro organismo ofrecen un claro ejemplo de simbiosis (60,61). Miles de acciones engranadas entre sí de la que se obtienen beneficios mutuos. Tan importantes para la nutrición, como para el sistema inmunitario.

La microbiota intestinal juega un papel importante en la salud humana, física y mental. Muchas de las funciones que lleva a cabo son mediadas por metabolitos que son producidos por microbios o derivados de la transformación de moléculas propias del huésped o del ambiente (62). Entre todos los metabolitos, podemos destacar la acción de algunos, como el triptófano. Además de este, existen ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares (62). Algunos estudios han centrado su trabajo en el estudio de estas rutas metabólicas con el objetivo de adquirir un conocimiento más amplio de las enfermedades humanas y sus métodos terapéuticos (62, 63, 64). Es cada vez más evidente la relación entre la alteración del ecosistema microbiano y la aparición de diversas enfermedades. El Microbioma es importante en el mantenimiento de la homeostasis de nuestro organismo, participa como mecanismo de defensa inespecífico, está relacionado con los trasplantes, la inflamación, la carcinogénesis y la terapia del cáncer, con enfermedades neurológicas y el mantenimiento de la salud mental (65). La alteración de este ecosistema influye, en muchas ocasiones, en procesos patológicos como las neoplasias, las alergias, la diabetes, las enfermedades neurológicas y psiquiátricas, los trastornos gastrointestinales, la hipertensión (65). Al haber reconocido esta posible relación, se abre un nuevo camino en el tratamiento, así como la prevención, de estas enfermedades (65). Estos tratamientos se basan en el seguimiento de dietas específicas, suplementadas con tratamientos probióticos, y en última estancia se recurriría a los trasplantes de microbiota. Todos ellos son procesos no invasivos que podrían acercarnos más a la superación de una determinada enfermedad, y si esto no fuera posible, a vivir con ella de la mejor forma posible. Aunque esta teoría es la elección ideal en el tratamiento de estas enfermedades, la realidad nos dice que es bastante más complejo.

La transferencia de materia fecal consiste en el paso de materia fecal, con su correspondiente microbiota, de un donador sano a un receptor enfermo (66). En 2014, la Cleveland Clinic de Estados Unidos reconoció esta técnica como una de las mejores innovaciones médicas del año(67). La Efectividad de esta técnica comenzó limitándose al tratamiento por *Clostridium difficile*, pero se ha probado que ayuda también en otras patologías relacionadas con la microbiota.

Aunque su tasa de curación es aproximadamente del 90% (67), sigue habiendo preguntas sobre su mecanismo de acción, y sobre todo, sobre la elección de donantes.



## ROL DE LA MICROBIOTA EN DIVERSAS ENFERMEDADES

### ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

Aunque en un principio parezca que la microbiota no está relacionada con enfermedades neurológicas, no debemos olvidar que existe un estrecho vínculo entre estos dos conceptos, y es el eje microbiota-intestino-cerebro.

Entre las enfermedades neurológicas que mantienen cierta relación con la microbiota, se encuentra el ADHD (Trastorno por déficit de atención con hiperactividad). Es una enfermedad neurológica que provoca anomalías en la neurotransmisión de la dopamina y déficits en el procesamiento de recompensas (68).

Se ha demostrado que los factores ambientales tienen fuerte importancia en la etiología de estas enfermedades (68). Entre estos factores ambientales, la dieta es uno de ellos. Esta influye en el comportamiento y en los síntomas de ADHD afectando a los microorganismos intestinales. Además de la dopamina, otros precursores de monoaminas, como la noradrenalina o la serotonina son producidos por diversos componentes de la microbiota intestinal (69).

El eje microbiota-intestino-cerebro es la ruta por la que la microbiota contribuye en la etiología de esta enfermedad.

En cuanto a la composición de la microbiota en pacientes con ADHD, aunque los hallazgos no hayan sido ampliamente significativos, algunos estudios hallaron una reducción de Bifidobacterias (68). Esta reducción es detectada gracias al análisis de secuencias del marcador ARN 16 S. En el que se codifica la enzima ciclohexadienil deshidratasa. Esta enzima está involucrada en la síntesis de fenilalanina, un precursor de la dopamina, que en este estudio difería en cantidades entre los casos y los controles.

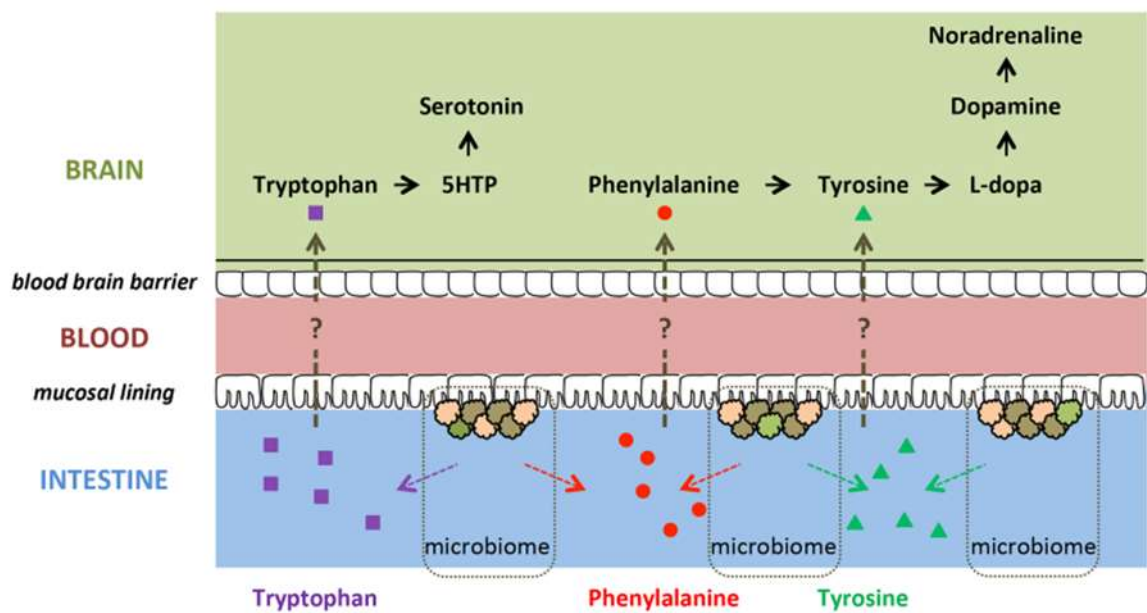


FIGURA 7. Funcionamiento del eje microbiota-intestino-cerebro

Fuente: Dong-oh S., Benjamin D., Holtzman D. The microbiome: A target for Alzheimer disease? Cell Research (68).

Otra enfermedad neurológica muy conocida, y que tiene interacción con la microbiota, es el alzheimer. Esta patología es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por una pérdida progresiva de la memoria hasta niveles en los que interfiere en la vida cotidiana del individuo(70).

Aunque todavía no está del todo clara la forma en la que la alteración de la microbiota se ve reflejada en cambios en este trastorno, ha sido demostrado que existe un lazo entre la disbiosis de la microbiota intestinal y la inflamación neuronal, y consigo la progresión de enfermedades como el alzheimer(70, 71).

En pruebas modelo con ratones (71), se descubrió que tras la alteración de la composición de la microbiota intestinal, se produjo una acumulación de fenilamina e isoleucina, las cuales estimulan la proliferación de células pro-inflamatorias Th1. Estos datos fueron también observados en pacientes humanos.

Por otro lado, en un estudio en China (72), el oligomannato GV-971 ha demostrado contribuir en la mejora cognitiva de pacientes neurológicos. Entre los efectos de este compuesto, curiosamente destaca la supresión de la disbiosis intestinal, con la consiguiente acumulación de fenilalanina e isoleucina.

En las últimas décadas se ha concentrado mucho esfuerzo en intentar conseguir un tratamiento eficaz para esta complicada enfermedad, el alzheimer; y hasta ahora no ha habido ningún tratamiento lo suficientemente efectivo como para mejorar la calidad de vida de los pacientes que la sufren. Quizá este nuevo camino nos ayude a llegar a ese tratamiento.

En cuanto a las enfermedades del sistema nervioso, también existen evidencias de asociación entre la enfermedad de Parkinson y la microbiota intestinal (73). Estos pacientes suelen manifestar problemas en el tracto gastrointestinal, y la microbiota modula la gravedad de estos síntomas, dentro de los cuales destacamos los siguientes: sialorrea, disfagia, estreñimiento, disfunción gástrica y el crecimiento anormal de microorganismos en el intestino delgado (54-67%) (73).

Esas evidencias de las que hablamos se basan en la alteración de la composición de la microbiota en pacientes con este trastorno. Entre los cambios que se observan destacamos la saturación de *Helicobacter pylori*, la reducción de las *Prevotella* y el ligero aumento de Enterobacterias (73). Esta última bacteria está asociada a una dificultad para caminar y mantener una postura erguida.

Varios estudios demostraron esa relación entre la enfermedad y los niveles de *Helicobacter Pylori* (74, 75). Sin embargo, no existen tantos estudios que comparen la composición total del microbioma en pacientes con la enfermedad.

Tradicionalmente, no se le ha dado mucha importancia a los microorganismos como determinantes de la función y desarrollo del sistema nervioso ni para la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Sin embargo, parece que esta relación comienza a ser considerada y los estudios que relacionan ambos conceptos han aumentado en los últimos años.

## ASMA Y ALERGIAS

En los últimos años las enfermedades alérgicas han aumentado considerablemente. Recientemente, estas enfermedades han sido estrechamente relacionadas con la microbiota intestinal (76). Existen estudios que muestran que la microbiota en un individuo alérgico es diferente con respecto a un individuo no alérgico (77, 78).

Existe una hipótesis, llamada “la hipótesis de la higiene”, que sugiere que la escasa exposición a microorganismos durante la infancia presenta cierta predisposición por el desarrollo de enfermedades alérgicas crónicas (76). Esto se basa en la evidencia de que los niños que se han criado con mascotas, con hermanos mayores, o en ambiente agrícolas, por ejemplo, tienen menor riesgo de desarrollar este tipo de enfermedades, puesto que la respuesta inmunitaria natural ha sido desarrollada perfectamente.

Otro factor que podría influir es el uso de antibióticos en los primeros meses de vida. Según estudios (79) esto aumenta el riesgo de padecer asma, dermatitis atópica o rinoconjuntivitis.

Por todo esto, al ser considerada la microbiota gastrointestinal como un factor determinante en la autoinmunidad y la atopia, puede considerarse un objetivo terapéutico su modificación.

## CÁNCER

El tratamiento del cáncer basado en microbiota ha sido estudiado desde hace más de 100 años. En la actualidad, incluso los trasplantes de microbiota ya son utilizados (49).

La Sociedad Americana contra el cáncer ha investigado sobre la etiología del cáncer, y sólo existe un 5% de correlación genética, o lo que es lo mismo, el 95% de las personas que tienen cáncer no tienen una causa genética (81). Ese 95% representa el estilo de vida que llevamos, nuestra interacción con el medio y diversos factores entre los que está la microbiota.

Aunque las interacciones entre el cáncer y el microbioma no se conoce en profundidad, se sabe que en un 20% de los tumores malignos estos microbios están implicados (81). Algunos, los antitumorales, frenan el crecimiento y ayudan a la diseminación del cáncer, otros forman parte de ese ambiente tumoral.

Entre la baraja terapéutica contra el cáncer destaca la inmunoterapia. Hoy es una de las mejores opciones en este tratamiento gracias al avance de los llamados “immune checkpoints inhibitors” o inhibidores del punto de control inmunológico. Sin embargo, aunque esta terapia es efectiva en muchos tipos de tumores, existe un gran porcentaje de pacientes que no han respondido a ella, y es aquí donde podría cobrar importancia la microbiota.

La evidencia científica ha demostrado que el tratamiento basado en probióticos es capaz de modificar tanto la inmunidad innata como la adaptativa, aumentando la proporción de granulocitos y monocitos con actividad fagocítica (81).

La microbiota intestinal interacciona con el sistema linfoide a través de células M epiteliales intestinales y de células dendríticas. Las células presentadoras de antígeno, gracias a esta interacción, regulan la respuesta inmune del huésped (82). Estas rutas son imprescindibles para el mantenimiento de la homeostasis inmune intestinal y extraintestinal (82). De esta forma, se logra la protección del huésped contra patógenos intestinales.

Como información adicional, el intestino delgado contiene linfocitos intraepiteliales CD4+ CD8+ (DP), que se originan en las células T CD4+ intestinales, a través de la regulación negativa del factor de transcripción Thpok, las cuales tienen funciones reguladoras (81). En un estudio con roedores (83), se observó que estos DP están ausentes en los libres de gérmenes, por lo que se deduce que su diferenciación depende de factores microbianos. Además, el número de dichas células inmunoregulatoras fue significativamente mayor en aquellos ratones con presencia de *Lactobacillus reuteri*.

## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología que depende directamente de la composición de la microbiota. En ella intervienen factores como la permeabilidad intestinal o la alteración de las bacterias del tracto. Dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal, podemos diferenciar la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (84).

Como ya hemos mencionado previamente, partiendo del estómago, el número de bacterias va aumentando en sentido distal, siendo el colon el que presenta mayor población (2). Por eso es importante diferenciar la microbiota en cada fragmento y saber cómo se comporta.

Además de los factores ambientales, la genética juega también un papel importante. Si se da el caso en el que existe una predisposición genética y las interacciones entre los componentes de la microbiota intestinal son alteradas, es fácil que se desarrollen este tipo de enfermedades.

Por el contrario, en un estudio con ratones (85) con enfermedad inflamatoria intestinal en un ambiente libre de gérmenes no desarrollaron colitis, por lo que se dedujo que para poder desarrollarla se requiere la presencia de microbiota intestinal. Esta afirmación sólo confirma que existe una relación entre ambas.

En pacientes con EII, la diversidad de los microbios disminuye, y se altera la capa de mucosa, contribuyendo así a una respuesta inmune proinflamatoria (84). Dentro de los cambios que podemos observar en la composición destacamos la disminución de *Bacteroides*, que como ya habíamos mencionado, se relaciona con la actividad inflamatoria.

Una posible ruta terapéutica es la modificación de la dieta. En los últimos años, los casos de EII han aumentado debido al estilo de vida sedentario y la alimentación que esto conlleva. Junto con la modificación de la microbiota, la dieta es esencial en el tratamiento de esta patología (28).

## ENFERMEDADES CRÓNICAS DEL HÍGADO

Diversas investigaciones han concluido que existe una relación entre el daño hepático y la microbiota (86, 87). De ahí que las modificaciones del eje intestino-hígado se hayan convertido en la actualidad en un grave problema científico.

En pacientes con enfermedades crónicas del hígado, se ha encontrado un aumento de bacterias como por ejemplo Enterobacterias, y una reducción de otras más beneficiosas como Ruminococcus o Clostridia del tipo XIV (86). Además de esto, la permeabilidad intestinal también se ve incrementada. Estas alteraciones son comunes a la mayoría de pacientes cirróticos, pero hay otras más específicas que se desarrollan sólo con ciertas enfermedades.

Por ejemplo, en pacientes con Hepatitis C, el nivel de lipopolisacáridos aumenta, por lo que estos pacientes tendrán alteraciones de la microbiota propias de esta condición, aumentándose la inflamación hepática, de manera que se acelera la progresión de la enfermedad (87).

El tratamiento de las enfermedades crónicas del hígado es altamente complicado y depende de diversos factores, aun así, tras comprender todo lo anterior, es evidente que apuntar hacia la microbiota ayudará a frenar la progresión de estas enfermedades.

## OBESIDAD

En las últimas décadas la obesidad se ha convertido en una auténtica pandemia, que, como cualquier otra, trae consecuencias consigo. Dentro de estas consecuencias, nos encontramos con la alteración de la microbiota. Comparando la composición en individuos con sobrepeso y en individuos delgados, los primeros tenían alterados los niveles de Bacteroides y Firmicutes (87).

Aunque la obesidad puede tener una causa genética, no podemos explicar con eso la gran cantidad de individuos que la padecen. Actualmente, la nutrición es una ciencia que ha avanzado desde el enfoque de que los alimentos sirven para sobrevivir, hasta ser considerada una medicina, que trata y previene enfermedades (87).

Precisamente con la alimentación podemos conseguir erradicar esa pandemia moderna de occidente que es la obesidad. Aunque se han desarrollado fármacos que pueden ayudar (86), suprimiendo el apetito o aumentando el gasto basal, la nutrición es el mejor arma que tenemos para acabar con ella.

Los trasplantes fecales de microbiota han sido estimados como un buen tratamiento para la obesidad. Considerando que las enfermedades metabólicas, como la obesidad, pueden deberse en parte a perturbaciones asociadas a la microbiota, se ha intensificado el interés por investigar el impacto de este tipo de terapia en varios trastornos extraintestinales (87).

## CONCLUSIONES:

La importancia de la microbiota se resume en las diversas funciones que desempeña esta estructura. Entre ellas destacan la función metabólica, jugando un papel crucial en la digestión; la función neurológica, basándose en el eje microbiota-intestino-cerebro; la función estructural, por la que se desarrolla la proliferación de las células epiteliales intestinales y la inmunológica, en la que es esencial la primera colonización de microbios durante la gestación y el parto.

Por otro lado, para que las funciones anteriores se lleven a cabo, es importante que se respete la proporción natural de las diferentes especies que habitan el intestino. Muchas enfermedades están relacionadas con un desequilibrio en esta proporción, como por ejemplo la colitis ulcerosa. Gracias al trasplante fecal, es posible restaurar esa microbiota dañada y acabar así con la sintomatología digestiva de estas enfermedades.

Dentro de todos los factores que influyen en la composición o modificación de esta, destacamos la importancia de la dieta. Llevar una dieta adecuada es posiblemente el mayor factor protector que tenemos al alcance para preservar una microbiota en buen estado.

Por último, interpretando los resultados obtenidos, cada vez se conocen más estructuras que mantienen estrechas interacciones con la microbiota intestinal. Como se observa en la revisión bibliográfica, en los últimos años ha mejorado la metodología de estudio gracias a los ya mencionados trasplantes fecales y al análisis del gen de ARN ribosómico 16S. Quizá estos avances, junto con los conocimientos que va adquiriendo la población general sobre la importancia del estilo de vida, hagan posible que los casos de pacientes con disbiosis intestinal vayan reduciéndose.

## REFERENCIAS

1. Beaumont W. Experiments and Observations on the Gastric Juice, and the Physiology of Digestion. (Internet). Forgotten books, 2019. (Consultado en enero de 2021). Disponible en: <https://www.worldcat.org/title/experiments-and-observations-on-the-gastric-juice-and-the-physiology-of-digestion/oclc/1147863139?referer=di&ht=edition>
2. Angulo E. El caso de la fístula incurable. Cuaderno de cultura científica. Ciencia infusa. (internet). (Consultado feb 2021) Disponible en: <https://culturacientifica.com/2014/09/15/el-caso-de-la-fistula-incurable/>
3. Schuman Henry. An introduction to the study of experimental medicine. (internet) Paris, Inc, 1949. Disponible en: <http://medlib.bsmu.edu.ua/wp-content/uploads/2019/05/6.pdf>
4. McLeod, S. A. Pavlov's dogs. Simply Psychology. (2018, October 08). Disponible en: <https://www.simplypsychology.org/pavlov.html>
5. Berger S., Rejman K. Food digestion in Ivan Petrovich Pavlov studies on 115th anniversary of his nobel prize and present avenues. National institute of public health. Rocz Panstw Zakl Hig 2019;70(1):97-102. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/331536247\\_Food\\_digestion\\_in\\_Ivan\\_Petrovich\\_Pavlov\\_studies\\_on\\_115\\_anniversary\\_of\\_his\\_Nobel\\_Prize\\_and\\_present\\_avenues](https://www.researchgate.net/publication/331536247_Food_digestion_in_Ivan_Petrovich_Pavlov_studies_on_115_anniversary_of_his_Nobel_Prize_and_present_avenues)
6. Georgieva M., Alexandrov G., Peneva M., Manolov N. Lactobacillus bulgaricus - the contribution to modern healthy nutrition. Scientific Online Resource System. Scripta Scientifica Pharmaceutica. Vol. 1, 2014, pp. 25-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14748/ssp.v1i1.601>
7. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaanssen T.F.S., Boehme M. et al. The microbiota-Gut-Brain axis. Physiol Rev 99 (2019) 1877-2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460832/>
8. Pelaez C., Teresa Requena T. La microbiota intestinal. (Internet). Madrid. Consejo Superior de Investigaciones Científicas; Los Libros de la Catarata. 2017. (Consultado Marzo 2021). Disponible en: <https://editorial.csic.es/publicaciones/libros/12876/0/la-microbiota-intestinal.html>
9. Stephens R.W, Arhire L., Covasa M. Gut Microbiota: From Microorganisms to Metabolic Organ Influencing Obesity. (2018) 26, 801-809. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29687647/>
10. Adak A., Khan M.R. An insight into gut microbiota and its functionalities. Cell. Mol. Life Sci. 76, 473–493 (2019). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
11. Shi N., Li N., Duan X. et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. Military Med Res 4, 14 (2017). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9>
12. Calderón X.M., Guerrero A.V., Generalidades en microbiota intestinal. Departamento de Microbiología Instituto Médico la Floresta. 6 mayo 2019. Disponible en: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_ACSVBE/article/view/18807](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ACSVBE/article/view/18807)
13. Schoeler M., Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. Rev Endocr Metab Disord 20, 461–472 (2019). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09512-0>
14. Wiley N.C., Dinan T.G., Ross R.P., Stanton C., Clarke G., Cryan J.F. The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human

and animal health. *J Anim Sci.* 2017 Jul;95(7):3225-3246. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28727115/>

15. Fuentes H.V. La microbiota intestinal: el inicio de una revolución científica. *ACmor.* (2019). Disponible en: <http://www.acmor.org.mx/?q=content/la-microbiota-intestinal-el-inicio-de-una-revolución-científica-y-biomédica>

16. Margulis L. Words as Battle Cries: Symbiogenesis and the New Field of Endocytobiology. *BioScience.* (October 2019) Volume 40 (9). Pages 673–677. Disponible en: <https://doi.org/10.2307/1311435>

17. Saffouri G.B., Shields-Cutler R.R., Chen J., Yang Y., Lekatz H.R., Hale V.L., et al. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Nat Commun.* 2019 May 1;10(1):2012. Disponible en: <https://experts.umn.edu/en/publications/small-intestinal-microbial-dysbiosis-underlies-symptoms-associate>

18. Gónzales R.M, Bravo Ruiseco M. La microbiota del humano. *Ciencia.* (2017 Jun), Volumen 68 número 2. Disponible en: [https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68\\_2/PDF/Microbiotadelhumano.pdf](https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68_2/PDF/Microbiotadelhumano.pdf)

19. Relman D.A. Microbiology: Learning about who we are. *Nature.* 2012 Jun 13;486 (7402):194-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699602/>

20. Rumbo-Prieto J.M., Arantón-Areosa L., Cortizas-Rey J.S. Mapa microbiano de la piel humana: conociendo a nuestros huéspedes. *Enferm Dermatol.* 2018; 12(34): 18-22. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6730139>

21. Shin H., Price K., Albert L., Dodick J, Park L., Dominguez-Bello M.G. Changes in the Eye Microbiota Associated with Contact Lens Wearing. *mBio.* 2016 Mar ;7(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006462/>

22. Wen X., Hu X., Miao L., Ge X., Deng Y., Bible P.W., et al. Epigenetics, microbiota, and intraocular inflammation: New paradigms of immune regulation in the eye. *Progress in Retinal and Eye Research.* (2018) Volume 64. Pages 84-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.01.001>.

23. Burkitt M.D., Duckworth C.A., Williams J.M., Pritchard D.M. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech.* 2017 Feb 1;10(2):89-104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151409/>

24. Moreno X., Vialva A. Generalidades en microbiota intestinal. *ACSVBE* (2019) Vol 22, No 1 Disponible en: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_ACSVBE/issue/view/2095](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ACSVBE/issue/view/2095)

25. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal* (2017) 474 1823-1836. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433529/>

26. Tian Y., Zoo Y., Huang S, Li J., Zhao K., Li X, et al. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis: a prospective clinical study. *BMC Gastroenterology.* 19, 116 (2019). Disponible en: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-019-1010-4#citeas>

27. Mottawea W., Butcher J., Li J., Abujamel T., Manoogian J., Mack D, et al. The mucosal-luminal interface: an ideal sample to study the mucosa-associated microbiota and he intestinal microbial bioeogeography. *Pediatr Res.* 2019 May;85(6):895-903. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30758325/>



28. Sociedad Europea de Neurogastroenterología y motilidad. ESNM. Gut microbiota for health. (Internet). (Consultado 4 Abr 2021) Disponible en: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/glossary/metahit-3/>
29. Bibbò S., Ianiro G., Giorgio V., Scaldaferri F., Masucci L., Gasbarrini A., et al. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Nov;20(22):4742-4749. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906427/>
30. Leonario Rodríguez M. *Anales de Antropología*. UNAM. (2020), 54(1): 195-198. Disponible en: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/antropologia>.
31. Viveiros de Castro E. *Perspectival Anthropology and the Method of Controlled Equivocation*. *Tipiti: Journal of the Society for the Anthropology of Lowland South America*. (2004) Vol. 2 (1). Disponible en: <https://digitalcommons.trinity.edu/tipiti/vol2/iss1/1>
32. Álvarez Calatayud G., Guarner F., Requena T., Marcos A. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr. Hosp.* 2018; 35 (6): 11-15. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112018001200004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018001200004&lng=es).
33. Adler C.J., Dobney K., Weyrich L.S., Kaidonis J., Walker A.W., Haak W., et al. Sequencing ancient calcified dental plaque shows changes in oral microbiota with dietary shifts of the Neolithic and Industrial revolutions. *Nat Genet*. 2013 Apr;45(4):450-5, 455e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23416520/>
34. Chan Y.K., Estaki M., Gibson D.L. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab*. 2013;63 Suppl 2:28-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24217034/>
35. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., Bittinger K., Chen Y.Y., Keilbaugh S.A., et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011 Oct 7;334(6052):105-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885731/>
36. Clifford J., Kozil A. Grasa y colesterol en la dieta. Hoja informativa. CSU. (2020), No. 9.319 Disponible en: <https://mountainscholar.org/handle/10217/211700?show=full>
37. Leitch E.C., WalkeR A.W, duncan S.H, HoltRoP G., Flint H.J. Selective colonization of insoluble substrates by human faecal bacteria. *Environ Microbiol* 2007; 9: 667-679. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17298367/>
38. Padrón Pereira C.A. Human gut microbiota and diet *Asociación. cienc. tecnol.* (2019) 12(1):31-42 Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/336225027\\_Microbiota\\_intestinal\\_humana\\_y\\_diet](https://www.researchgate.net/publication/336225027_Microbiota_intestinal_humana_y_diet)
38. Zimmermann P., Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *Journal of Infection*. 2019. Volume 79 (6). Pages 471-489. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445319303184>
39. Michelle Ng K., Aranda-Díaz A , Tropini C., Frankel M.R, Van Treuren W., O'Loughlin C.T, et al. Fischbach MA, Xavier KB, Sonnenburg JL, Casey Huang K. Recovery of the Gut Microbiota after Antibiotics Depends on Host Diet, Community Context, and Environmental Reservoirs. *Cell Host & Microbe*. (2019) Volume 26, Issue 5. Pages 650-665. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312819305359>
40. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut*. (2016) ;65(11):1906-1915. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531828/>

41. Kennedy E.A, King K.Y, Baldrige M.T. Mouse Microbiota Models: Comparing Germ-Free Mice and Antibiotics Treatment as Tools for Modifying Gut Bacteria. *Front. Physiol.*, (2018). Vol 9. 1534 p. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01534>
42. Lange K., Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis.* (2016); 34(3):260-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028893/>
43. Mariño A, Núñez Velázquez M, Barreto Penié J. Microbiota, Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. CEDESA. Disponible en: <https://1library.co/document/9ynjlwkz-microbiota-probiticos-prebiticos-y-simbiticos.html>
44. Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J., Kaufmann P., Karakan T. et al. Probióticos y prebióticos. Guías mundiales de la organización Mundial de Gastroenterología. WGO. 2017. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>
45. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018 Jun 13;23(6):716-724. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29902437/>
46. Alkhalaf L.M, Ryan K.S. Biosynthetic manipulation of tryptophan in bacteria: pathways and mechanisms. *Chem Biol.* 2015 Mar 19;22(3):317-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794436/>
47. Paul R., Harris D. ¿Qué sabemos de la importancia de la microbiota intestinal a lo largo de la vida?. *Gastroenterol. latinoam* 2019; Vol 30, Supl Nº 1: S 13-S 17. Disponible en: <https://gastrolat.org/que-sabemos-de-la-importancia-de-la-microbiota-intestinal-a-lo-largo-de-la-vida/>
48. Camacho-Cruz J., Rusinky Pinilla L., Salazar Peña D., Sanabria Dueñas S., Rojas Carvajal D, Burbano Castillo N., et al. Microbiota intestinal en pediatría. *Repert Med Cir.* ; 20(10) Disponible en: <https://.org/10.31260/>
49. Zamudio-Vázquez V.P, Ramírez-Mayans J.A., Toro-Monjaraz E.M., CervantesBustamante R., Zárate-Mondragón F., Montjo-Barrios E., et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2017 ene;38(1):49-62. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1323/1009>
50. Arrieta M-C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A., Thorson L., Russell S., YuristDoutsch S. et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015 30;7:307ra152. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424567/>
51. Yuan C, Gaskins A.J, Blaine A.L., Zhang C., Gillman M.W., Missmer S.A., et al. Birth and Risk of Obesity in Offspring in Childhood, Adolescence, and Early Adulthood. *JAMA Pediatr.* 2016;170:e162385. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854473/>
52. Tanaka S., Kamiya K., Hamazaki N., Matsuzawa R., Nozaki K., Maekawa E., et al. Utility of SARC-F for Assessing Physical Function in Elderly Patients With Cardiovascular Disease. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2017;18(2):176-81. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1100>
53. Plaza-Diaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. *Nutrients.* 2018;10(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096792/>
54. Odamaki T., Kato K., Sugahara H., Hashikura N., Takahashi S., Xiao J.Z., et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study.

- Odamaki et al. BMC Microbiology (2016) 16:90 Disponible en: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-016-0708-5>
55. Mulligan C.M., Friedman J.E. Maternal modifiers of the infant gut microbiota: metabolic consequences. J Endocrinol. 2017;235(1):R1-R12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751453/>
56. Castañeda Guillot C. Intestinal microbiota and child health. Artículo de revisión. Revista Cubana de Pediatría. 2018;90(1):94-110. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v90n1/ped10118.pdf>
57. Daza W., Dadán S. Higuera M. Microbiota intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. CCAP. 2016;15(1):49-60. Disponible en: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-016-0708-5>
58. Contreras Alarcón R., Cabrera Rojo I. Intestinal microbiota and aging. RNPS (2020) Vol 15 (1) 1816-8450. [https://www.researchgate.net/publication/349214384\\_GeroInfo\\_Publicacion\\_Periodica\\_de\\_Gerontologia\\_y\\_Geriatria\\_Articulo\\_de\\_revision\\_Microbiota\\_intestinal\\_y\\_envejecimiento\\_Intestinal\\_microbiota\\_and\\_aging](https://www.researchgate.net/publication/349214384_GeroInfo_Publicacion_Periodica_de_Gerontologia_y_Geriatria_Articulo_de_revision_Microbiota_intestinal_y_envejecimiento_Intestinal_microbiota_and_aging)
59. Odamaki T., Kato K., Sugahara H., Hashikura N., Takahashi S., Xiao J.Z., et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: A cross-sectional study. BMC Microbiol 2016;16(1):90. DOI: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-016-0708-5>
60. Blacher E., Levy M., Tatirovsky E., Elinav E. Microbiome-Modulated Metabolites at the Interface of Host Immunity. J Immunol. 2017; 198(2):572-580. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28069752/>
61. Vázquez Coll D.M., Rodríguez Orasma Y.M., Carrazana Rodríguez D.A., Riverón Campos S.I., Domínguez Matos M.D. Microbiota humana y su influencia en la homeostasis y en la enfermedad. Cibamanz. (2020) Disponible en: <http://cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/viewFile/231/149>
62. Zamudio-Tiburcio A., Bermúdez-Ruiz H., Lezama-Guzmán H.R., Guevara-Ortigoza M.P., Islas-Solares E, et al. Rompiendo paradigmas. Trasplante de microbiota intestinal: reporte preliminar 2017. Cirugía y Cirujanos. 2018; 85(S1): 6-12 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741116301451>.
63. Pacheco-Pérez Y., Bello-Fernández Z.L., Góngora-Parra K.B. The human microbiome, implications for the health-disease process. Rev. electron. Zoilo. (2019), 44(1). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1618>
64. Aarts E., Ederveen T.H.A., Naaijen J., Zwijs M.P., Boekhorst J., Timmerman H.M., et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. PLoS One. (2017) 12(9): e0183509. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28863139/>
65. Bergwerff C.E., Luman M., Blom H.J., Oosterlaan J. No Tryptophan, Tyrosine and Phenylalanine Abnormalities in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. PloS one. (2016) 11(3):e0151100. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone>.
66. Angelucci, F., Cechova, K., Amlerova, J. et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. JNl. J Neuroinflammation. (2019) 16, 108. Disponible en:

<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-019-1494-4#article-info>

67. Wang,X, Sun G, Feng T. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Res* (2019) 29, 787–803. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0216-x>

68. Dong-oh S., Benjamin D., Holtzman D. The microbiome: A target for Alzheimer disease? *Cell Research* (2019) 29:779–780; Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0227-7>

69. Almaguer Mederos L.E., Martínez Martínez W., David G., Hevia D.G. Implications of intestinal microbiota for the Etiology and Therapeutics of Parkinson's Disease. *Rev haban cienc méd* (2018) 17(1); 9. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2094>

70. McGee D.J., Lub X.H., Disbrow E.A. Stomaching the Possibility of a Pathogenic Role for *Helicobacter pylori* in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease* 8 (2018) 367–374. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130334/>

71. Bensaadi M, Slimani N, Amamra Z, Koubci Y, Boucenada H. Maladie de Parkinson et *Helicobacter pylori*: à propos de 20 cas. *EL HAKIM* (2020) Vol 4 N° 29. 25-27 Disponible en: [https://www.el-hakim.net/images/NeurologieMDSN/5.\\_Maladie\\_de\\_Parkinson\\_et\\_Helicobacter\\_pylori.pdf](https://www.el-hakim.net/images/NeurologieMDSN/5._Maladie_de_Parkinson_et_Helicobacter_pylori.pdf)

72. Navia-López L.A., Ignorosa-Arellano K.R., Zárate-Mondragón F.E., CervantesBustamante R. Toro-Monjaraz E.M., Cadena León J.F., Ramírez-Mayans J. Gastrointestinal microbiota and its relationship with allergy. *Acta Pediatr Mex.* 2020; 41(3):135-147. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18233/APM41No3pp105-1142068>

73. Bridgman S.L. Gut microbiota and allergic disease in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116 (2): 99-105. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26815703/>

74. Zimmermann P. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (2): 467-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600099/>

75. Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International* 2017; 66 (4): 515-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826938/>

76. Ferreira R.M., Pereira-Marques J., Pinto-Ribeiro I. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* 2018;67:226-236. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/67/2/226>

77. Cabezón-Gutiérrez L., Palka-Kotłowska M., Custodio-Cabello S., Villamayor-Delgado M.L., Franco-Moreno A.I., Khosravi-Shahi P. Microbiota, cancer e inmunoterapia. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* (2019), vol. 57, núm. 5. 299-308 Disponible en :<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457763760007>

78. Chen D., Wu J., Jin D., Wang B., Cao H. Fecal microbiota transplantation in cancer management: Current status and perspectives. *Int J Cancer.* (2018) Vol 145 (8). Pages 2021-2031. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.32003>

80. Cervantes-Barragan L., Chai J.N., Tianero M.D., Di Luccia B., Ahern P.P., et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4+CD8αα+ T cells. *Science.* 2017; 357 (6353): 806-810. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28775213/>

81. Nápoles Valdés M.B., Ulloa R.I. Microbiota intestinal y la dieta en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria Intestinal. GME. 2018; 20(3):146-153. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1608-89212018000300146](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212018000300146)
82. Nagao-Kitamoto H., Shreiner A.B., Gilliland M.G., Kitamoto S., Ishii C., Hirayama A, et al. Functional characterization of inflammatory bowel disease-associated gut dysbiosis in gnotobiotic mice. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. (2016); 2(4):468-481. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042563/>
83. Alfredo E., Arredondo R. Implicaciones de la microbiota intestinal en las enfermedades crónicas del hígado. Rev.Med.Electrón. (2020) vol.42 no.4. 1684-1824. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242020000402020](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242020000402020)
84. Inoue T., Nakayama J., Moriya K. Gut dysbiosis associated with hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis 2018;67(6):869–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718124/>
85. Etxeberria U., Fermín I., Carlos J., González-Navarro J., Martínez A. Role of gut microbiota in obesity. An Real Acad Farm. (2016) Vol. 82. 234-259. Disponible en: [https://analesranf.com/wp-content/uploads/2016/82\\_ex2/82ex2\\_20.pdf](https://analesranf.com/wp-content/uploads/2016/82_ex2/82ex2_20.pdf)
86. Ferreira-Hermosillo A., Salame-Khouri L., Cuenca-Abruch D. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018;56(4):395-409. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im184m.pdf>
87. FeDerico A., Dallio M., Di sarNo R., GiorGio V., Miele L. Gut microbiota, obesity and metabolic disorders. Minerva Gastroenterologica e Dietologica 2017 December;63(4):337-44. Disponible en: <https://www.minervamedica.it/en/journals/gastroenterology/article.php?cod=R08Y2017N04A0337>